

Применение транскраниальной магнитной стимуляции в лечении депрессивного расстройства при болезни Паркинсона

© А.О. ПРОСВЕТОВ¹, Б.Д. ЦЫГАНКОВ¹, А.Б. ГЕХТ², Е.В. КУЗНЕЦОВ¹, Ю.Э. ЛЕСС², Д.А. ТУМУРОВ²,
Г.Р. ПОПОВ², Д.Б. ЦЫГАНКОВ³, С.Р. РАНГУС¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ Москвы «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;

³ООО «Институт психического здоровья и аддиктологии», Москва, Россия

Резюме

Распространенность аффективных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) значительно выше, чем в общей популяции у лиц того же возраста. Известно, что эффективность антидепрессантов при БП с депрессивным расстройством ниже, чем у пациентов с первичной депрессией. При депрессии, резистентной к стандартной фармакотерапии, доступны другие терапевтические стратегии. Транскраниальная магнитная стимуляция — это один из самых популярных и безопасных методов стимуляции мозга, который успешно применяется для лечения первичной депрессии. Накопление опыта использования транскраниальной магнитной стимуляции позволило расширить применение метода на другие нозологии, включая БП. В статье отражены данные литературы о применении разных протоколов транскраниальной магнитной стимуляции для лечения депрессивного расстройства у пациентов с БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, аффективные расстройства, депрессивное расстройство, терапия, транскраниальная магнитная стимуляция.

Информация об авторах:

Просветов А.О. — <https://orcid.org/0000-0003-3951-5821>

Цыганков Б.Д. — <https://orcid.org/0000-0003-0180-1267>

Гехт А.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-1170-6127>

Кузнецов Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0343-0589>

Лесс Ю.Э. — <https://orcid.org/0000-0002-4159-4234>

Автор, ответственный за переписку: Просветов А.О. — e-mail: prosvetov.andrey@inbox.ru

Тумуров Д.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7183-6209>

Попов Г.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-2129-8462>

Цыганков Д.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-1829-9883>

Рангус С.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-7287-3132>

Как цитировать:

Просветов А.О., Цыганков Б.Д., Гехт А.Б., Кузнецов Е.В., Лесс Ю.Э., Тумуров Д.А., Попов Г.Р., Цыганков Д.Б., Рангус С.Р.

Применение транскраниальной магнитной стимуляции в лечении депрессивного расстройства при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9):79–85. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209179>

Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depressive disorder in Parkinson's disease

© А.О. PROSVETOV¹, B.D. TSYGANKOV¹, A.B. GUEKHT², E.V. KUZNETSOV¹, U.E. LESS², D.A. TUMUROV²,
G.R. POPOV², D.B. TSYGANKOV³, S.R. RANGUS¹

¹Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry, Moscow, Russia;

³Institute of Mental Health and Addictology, Moscow, Russia

Abstract

The prevalence of affective disorders in patients with Parkinson's disease (PD) is significantly higher than in the general population of people of the same age. It is known that the effectiveness of antidepressants in PD with depressive disorder is lower than in patients with primary depression. For depression resistant to standard treatments, other therapeutic strategies are available. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is one of the most popular and safe brain stimulation methods that has been successfully used to treat primary depression. The accumulation of experience in the use of TMS has made it possible to expand the application of the method to other diseases, including PD. The article provides literature data on the use of different TMS protocols for the treatment of depressive disorder in patients with PD.

Keywords: Parkinsons disease, affective disorders, depressive disorder, therapy, transcranial magnetic stimulation.

Information about the authors:Prosvetov A.O. — <https://orcid.org/0000-0003-3951-5821>Tsygankov B.D. — <https://orcid.org/0000-0003-0180-1267>Guekht A.B. — <https://orcid.org/0000-0002-1170-6127>Kuznetsov E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0343-0589>Less U.E. — <https://orcid.org/0000-0002-4159-4234>**Corresponding author:** Prosvetov A.O. — e-mail: prosvetov.andrey@inbox.ruTumurov D.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7183-6209>Popov G.R. — <https://orcid.org/0000-0002-2129-8462>Tsygankov D.B. — <https://orcid.org/0000-0003-1829-9883>Rangus S.R. — <https://orcid.org/0000-0001-7287-3132>**To cite this article:**

Prosvetov AO, Tsygankov BD, Guekht AB, Kuznetsov EV, Less UE, Tumurov DA, Popov GR, Tsygankov DB, Rangus SR. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depressive disorder in Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(9):79–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212209179>

Болезнь Паркинсона (БП) — это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, впервые описанное Джеймсом Паркинсоном в его публикации 1817 г. «Эссе о дрожательном параличе», в котором были изложены основные моторные симптомы заболевания, до сих пор считающиеся отличительными признаками БП: брадикинезия, тремор и ригидность. Но уже в то время врачи отмечали наличие у таких пациентов дополнительных немоторных проявлений [1]. В своем эссе Дж. Паркинсон оптимистично заявил: «Кажется, есть достаточные основания надеяться, что в скором времени может быть обнаружен какой-то лечебный метод, который, по крайней мере, остановит прогрессирование заболевания» [2]. В течение более 200 лет был достигнут большой прогресс в понимании молекулярных основ нейродегенерации при БП и найдены новые пути лечения, однако оптимальная терапия как моторных, так и немоторных проявлений БП все еще не найдена, и данное заболевание остается масштабной медицинской и социальной проблемой нашего времени.

БП является наиболее распространенным после болезни Альцгеймера нейродегенеративным заболеванием ЦНС [1, 3]. Данные по эпидемиологии БП представлены во множестве исследований, однако методологические различия между ними затрудняют прямое сравнение различных оценок распространенности и заболеваемости.

В целом по разным данным, распространенность БП в Европейской популяции колеблется от 65,6 до 12 500 на 100 тыс. населения [4]. БП редко встречается в возрасте до 50 лет, поражает около 1% населения старше 60 лет и достигает распространенности около 4% в самых старших возрастных группах [5, 6].

Длительное время основным патогенетическим механизмом развития БП считалось снижение количества дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции, расположенной в среднем мозге. Позднее было показано, что БП поражает также и другие области мозга, повреждая в том числе недофаминергические нейроны. Клинический диагноз БП основан на выявлении моторных проявлений, таких как асимметричные брадикинезия, пластическая мышечная ригидность и тремор покоя. С другой стороны, для БП характерен ряд немоторных проявлений, таких как anosmia, запор, депрессия и расстройство поведения в фазе быстрого сна, которые могут развиваться за годы до возникновения двигательного дефицита. На более поздних стадиях заболевания прогрессируют также вегетативная недостаточность, когнитивный дефицит [7, 8].

Терапия БП всегда определялась в первую очередь двигательной симптоматикой. Все современные методы лечения БП действуют в основном на дофаминергическую

систему с одной общей целью — снизить выраженность моторных симптомов и как можно дольше сохранять двигательную функцию человека за счет повышения дофаминергического тонуса. Однако параллельно развивающиеся немоторные симптомы при БП все чаще признаются важными для выявления и лечения [9–13], так как, по всей видимости, они оказывают даже большее влияние, чем моторные симптомы [14]. Несмотря на растущее количество доказательств важности контроля немоторных симптомов для улучшения качества жизни таких пациентов, исследования ясно показывают, что существует множество пробелов в лечении этих проявлений [13].

Аффективные расстройства, преимущественно проявляющиеся в виде депрессии и тревоги, являются частыми осложнениями БП [15, 16]. Оценка этих проявлений может быть затруднена из-за сходных симптомов с другими заболеваниями, так как не существует четко определенных критериев депрессивного расстройства, связанного с БП. Тем не менее часть авторов отмечают некоторые особенности депрессии при БП. В отличие от первичной депрессии, для пациентов с БП более характерны дисфория и раздражительность, менее — чувство вины и склонность к самоубийствам [17]. Предполагается, что депрессия при БП больше связана с прямой потерей нейронов и зависит от стадии заболевания, а не является вторичной реакцией на двигательный дефицит, обусловленный БП [17, 18].

Диагностика депрессивных расстройств при БП основана на стандартных критериях: критерии МКБ-10 и DSM-5 [19, 20].

Оценка распространенности депрессии при БП часто осложняется совпадением соматических признаков депрессии с другими признаками БП, сопутствующими когнитивными проблемами и побочными эффектами дофаминергических препаратов [16]. Депрессивные симптомы при БП присутствуют примерно у 20–30% пациентов с БП [16], с широким разбросом между исследованиями от 2,7 до 90% в литературе [21]. В обзоре J. Reijnders и соавт. [21] средняя распространенность большого депрессивного расстройства составила 17%, умеренных депрессивных симптомов — 22% и дистимии — 13% из числа всех пациентов с БП. Авторы пришли к выводу, что распространенность депрессии у пациентов с БП выше, чем в популяции, но ниже, чем принято считать. Хотя депрессивные симптомы достаточно широко распространены, было показано, что они чаще встречаются у пациентов с БП, чем у лиц без БП того же возраста [19].

Несмотря на высокую распространенность депрессии при БП и ее значительное негативное влияние на работоспособность и качество жизни человека, исследования, по-

священные изучению переносимости, безопасности и эффективности антидепрессантов у пациентов с БП, долгое время были ограниченными. Наиболее часто изучаемыми препаратами для лечения депрессии при БП являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и трициклические антидепрессанты (ТЦА). Меньше исследований было посвящено ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и агонистам дофамина [19]. Эффективность антидепрессантов у больных БП с депрессивным расстройством оказалась значительно ниже, чем у пациентов с первичной депрессией [22]. В контексте этого развитие депрессии у пациентов с БП представляется серьезной проблемой, а необходимость лечения депрессивных состояний у таких пациентов является неотъемлемой частью комплексной терапии.

При депрессии, резистентной к стандартной фармакотерапии, доступны различные терапевтические стратегии, включая оптимизацию фармакотерапии (путем комбинирования антидепрессантов или изменения их дозировки), психотерапевтическое лечение, аугментацию (потенцирование действия антидепрессантов при помощи дополнительного лекарственного препарата, например лития, гормонов щитовидной железы и атипичных нейролептиков), глубокую стимуляцию мозга (DBS), электросудорожную терапию и транскраниальную магнитную стимуляцию (TMS). Подсчитано, что устойчивость к лечению могут демонстрировать до 50% пациентов с депрессией, получающих адекватную фармакотерапию, и более 10% этих пациентов впоследствии остаются устойчивыми к различным психофармакологическим вмешательствам [23]. Кроме того, необходимо учитывать риск рецидивов (до 85% случаев) или хронизации (около 20% случаев) [24].

Термин «резистентный к лечению» определяется как отсутствие ответа по крайней мере на один адекватный курс лечения антидепрессантами. «Адекватное лечение» означает, что лекарство принималось в течение как минимум 4 нед в адекватной дозе: для ТЦА — эквивалентной 200 мг/сут; для СИОЗС — эквивалентной 40 мг/сут пароксетина; для венлафаксина — 225 мг/сут; для миртазапина — 60 мг/сут [22].

TMS — это один из самых широко применяемых новых методов стимуляции мозга, поскольку ее клиническая эффективность реализуется без необходимости трепанации черепа (как при DBS) или индукции судорог (как при электросудорожной терапии) [25]. В настоящее время лекарственно-резистентная депрессия является наиболее признанным терапевтическим показанием к проведению ритмической TMS (rTMS) [26]. Основная цель rTMS — повысить возбудимость области левой дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC) для модуляции активности как локально в этой области, так и во всей связанной с ней нейронной сети. Этот подход основан на наблюдении, что у большинства пациентов с депрессией определяется снижение активности и метаболизма в левой DLPFC при использовании методов функциональной нейровизуализации [27]. В дополнение к этому клиническое улучшение у этих пациентов на фоне фармакотерапии антидепрессантами было ассоциировано с повышением активности левой DLPFC [28].

Углубление знаний и накопление опыта использования rTMS позволило расширить применение метода на другие нозологии. В частности, в литературе публикуется все больше данных об использовании rTMS для лечения пациентов с БП. Большинство доступных обзоров и метаанализов

сосредоточено на облегчении двигательных симптомов у таких пациентов. Однако возрастает количество исследований, показывающих необходимость дополнительной коррекции немоторных проявлений БП [29, 30]. Как считается, патогенез депрессивных расстройств связан с изменением активности в области DLPFC, в связи с чем возникло предположение о возможном благоприятном воздействии rTMS на эти проявления БП. Кроме того, депрессия при БП связана со значительным негативным влиянием на качество жизни, с ней трудно справиться, и одной из основных причин этого является отсутствие удовлетворительных методов лечения, поскольку применение антидепрессантов зачастую ограничено из-за их побочных эффектов и возможного лекарственного взаимодействия [3]. А с учетом распространенности депрессии у пациентов с БП, о чем было сказано ранее, существует острая потребность в появлении дополнительных средств борьбы с депрессивными состояниями в этой группе пациентов.

Изначально применение rTMS к DLPFC было предложено с целью скомпенсировать сниженную активность в этой области мозга, наблюдаемую при депрессии. В отличие от антидепрессантов, механизм rTMS никак не связан с действием препаратов, обычно используемых для лечения неврологических расстройств. Это особенно важно для пациентов с БП, которые могут принимать несколько лекарств, взаимодействующих с антидепрессантами [3].

В литературе отмечаются также другие преимущества использования rTMS для лечения депрессии при неврологических расстройствах. Прежде всего rTMS имеет удовлетворительный профиль безопасности и связана с небольшим количеством побочных эффектов [31]. Кроме этого, rTMS обладает комбинированным действием, не только снижая выраженность депрессивных симптомов, но и облегчая течение основного заболевания. В открытом исследовании, проведенном N. Dragašević и соавт. [32], 10 пациентов с депрессией и БП (4 — с большим депрессивным расстройством и 6 — с дистимией) получали ежедневные сессии rTMS с частотой 0,5 Гц и интенсивностью 110% от моторного порога покоя поочередно на область обеих DLPFC (100 стимулов с каждой стороны ежедневно) в течение 10 дней подряд. Это лечение способствовало умеренному, но значимому снижению оценок выраженности депрессии по шкале Гамильтона (33—37%) и шкале депрессии Бека (24—34%), причем антидепрессивный эффект сохранялся через 20 дней после завершения протокола стимуляции. Параллельно авторы зафиксировали небольшое улучшение двигательных симптомов. Авторы указали, что эти два эффекта не связаны между собой, поскольку моторное улучшение было менее выражено, чем антидепрессивный эффект, и между ними не было корреляции. Авторы также продемонстрировали безопасность режима rTMS. Эти результаты предполагают наличие терапевтического потенциала у ежедневной низкочастотной rTMS (0,5 Гц) при депрессии, связанной с БП.

F. Fregni и соавт. [33] в 2004 г. провели одно из первых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований для оценки влияния высокочастотной rTMS (15 Гц) на настроение у пациентов с БП. В исследование были включены 42 пациента, рандомизированных на две группы: rTMS и препарат плацебо или флуоксетин и имитация rTMS. Клинические проявления депрессии снизились в обеих группах после 2 нед лечения, причем антидепрессивный эффект rTMS оказался сравнимым с лечением

флуоксетином. При этом авторы отмечают дополнительное преимущество нефармакологического подхода в виде некоторого улучшения моторики и более раннего восстановления когнитивных функций с меньшим количеством побочных эффектов.

Исследование 2007 г. группы из 14 пациентов с БП также продемонстрировало значительный регресс симптомов депрессии, а также моторных проявлений и некоторых нейropsychологических показателей в течение 6 нед после 10-дневного протокола высокочастотной rTMS (10 Гц) левой DLPFC [34].

В исследовании, опубликованном Е. Pal и соавт. [35], 22 пациента с депрессией на фоне БП, рандомизированных на две группы (rTMS или имитация стимуляции), прошли курс, включавший ежедневные сеансы rTMS на область левой DLPFC с частотой 5 Гц (600 стимулов с интенсивностью 90% моторного порога покоя) в течение 10 дней подряд. Стимуляция оказывала положительное влияние на симптомы депрессии: в группе активного лечения по шкале оценки депрессии было показано значительное улучшение через 30 дней после окончания лечения (шкала депрессии Бека — на 44,4% и шкала Монтгомери—Асберг для оценки депрессии — на 26,1%). Также авторы продемонстрировали тенденцию к облегчению моторных симптомов после проведения rTMS: увеличение показателя по унифицированной рейтинговой шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS-III) на 7,5 балла (31,9%, $p=0,06$). В группе плацебо статистически значимых улучшений ни в одном тесте не наблюдалось.

В обзоре 2014 г. [29] были обобщены накопленные знания о применении rTMS при различных двигательных расстройствах, включая БП. Авторы продемонстрировали, что область DLPFC является подходящей для стимуляции с целью коррекции немоторных симптомов. В 2014 г. были опубликованы рекомендации по терапевтическому использованию rTMS, основанные на результатах вышеперечисленных исследований [36]. Авторы обобщили имеющиеся научные данные о преимуществах высокочастотной стимуляции префронтальной коры при депрессии, ассоциированной с БП. На тот момент было проведено только 5 плацебо-контролируемых исследований, включавших не менее 10 пациентов, которым проводилась активная стимуляция. Для оценки выраженности депрессии использовались стандартные шкалы (шкала депрессии Бека, шкала Гамильтона для оценки депрессии, шкала Монтгомери—Асберг для оценки депрессии). В целом два исследования класса II [33, 35] подтвердили уровень рекомендаций В («вероятная эффективность») для использования высокочастотной rTMS левой DLPFC при лечении депрессивных симптомов, ассоциированных с БП.

В метаанализе С. Хие и соавт. [30] было проанализировано влияние rTMS области DLPFC на депрессию при БП в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Эффективность лечения депрессии после проведения rTMS, которая оценивалась при помощи шкалы Гамильтона и шкалы депрессии Бека, была значительно выше показателей в группе плацебо, а также оказалась сопоставимой с эффектом СИОЗС. Дополнительно было продемонстрировано преимущество в группе rTMS в виде облегчения моторных симптомов по шкале UPDRS-III.

Тем не менее не во всех исследованиях удалось продемонстрировать эффективность rTMS при лечении депрессии у пациентов с БП. В одном многоцентровом двойном

слепом плацебо-контролируемом исследовании [37] сообщалось об отсутствии положительного влияния высокочастотной rTMS левой DLPFC на настроение. В исследование были включены 160 пациентов, рандомизированных в четыре группы по локализации проводимой rTMS: стимуляция моторной коры (M1), стимуляция DLPFC, стимуляция M1+DLPFC и плацебо. Протокол процедуры включал 10 ежедневных сеансов по 2000 стимулов на левую DLPFC и по 1000 стимулов на M1 с обеих сторон. Эффективность терапии оценивалась по шкале Гамильтона для оценки депрессии. В группе rTMS не наблюдалось значительного улучшения клинической картины депрессии по сравнению с плацебо. Аналогично сочетание M1+DLPFC не имело преимуществ по сравнению с группой M1.

Таким образом, при пересмотре согласованных рекомендаций по применению rTMS в 2018 г. уровень доказательств антидепрессивной эффективности высокочастотной rTMS левой DLPFC у пациентов с БП остался на уровне В («вероятная эффективность») [38].

Исследования, изучающие влияние rTMS на фармакорезистентную депрессию, ассоциированную с БП, немногочисленны. В метаанализе, опубликованном в 2018 г. А. Lesenskyj и соавт. [39], были собраны данные об использовании rTMS для лечения резистентной депрессии у пациентов с БП. В шести из семи включенных исследований сообщалось о значительном снижении выраженности симптомов депрессии. При совместном рассмотрении пациентов всех исследований, в которых применялась rTMS на область DLPFC, средневзвешенное значение эффекта составило 1,32, что говорит о значимом облегчении депрессивных симптомов. Важно отметить, что дизайн большинства изученных исследований не включал наличие контрольной группы. В связи с этим авторы признают, что результаты метаанализа могли быть обусловлены эффектом плацебо, и предлагают дальнейшее проведение плацебо-контролируемых исследований для оценки эффективности rTMS в этой группе пациентов.

Метаанализ W. Hai-Jiao и соавт. [40] включил только рандомизированные двойные плацебо-контролируемые испытания. В критерии включения также входили наличие у пациентов диагноза депрессии, установленного по критериям DSM-IV, оценка проявлений депрессии по шкалам депрессии Бека и UPDRS-III, лечение rTMS в качестве монотерапии или в комбинации с другими методами лечения, а также наличие группы сравнения (плацебо, лечение антидепрессантами или психотерапевтическое лечение). Всего было отобрано шесть рандомизированных контролируемых исследований. Метаанализ показал, что высокочастотная rTMS левой DLPFC является эффективным лечением пациентов с депрессией и БП, но не влияет на выраженность моторных проявлений БП у этих пациентов [41]. Таким образом, согласно последним данным, антидепрессивный эффект rTMS значительно превосходит эффект плацебо. Кроме этого, rTMS показала сравнимую, но не более высокую эффективность чем антидепрессанты из группы СИОЗС. Текущий анализ также не выявил значительного улучшения двигательной функции у пациентов с БП и депрессией после rTMS области DLPFC по сравнению с плацебо. Поэтому авторы метаанализа рекомендуют клиницистам назначать rTMS в этой популяции только в случаях, когда СИОЗС и СИОЗСН являются неэффективными или не переносятся пациентом, так как использование лекарств проще и удобнее [40].

Ограничениями метаанализа являлись различия протоколов, используемых в разных рандомизированных контролируемых исследованиях (частота и интенсивность стимуляции, количество и периодичность сеансов rTMS). Значимых побочных эффектов при применении rTMS не наблюдалось. Однако в большинстве исследований период наблюдения ограничивался 4 нед, поэтому долгосрочная эффективность и переносимость rTMS должны быть дополнительно подтверждены проспективными рандомизированными контролируемыми исследованиями с более длительным периодом наблюдения в будущем [40].

В метаанализе S. Li и соавт. [42] целью стала оценка терапевтического эффекта rTMS разных режимов на выраженность депрессии и двигательную активность при БП. В работу включались контролируемые испытания и исследования с перекрестным дизайном, в которых использовались унифицированные шкалы (UPDRS-III — для оценки моторных симптомов, шкалы депрессии — для оценки депрессивных симптомов). Всего было отобрано 28 исследований. Из них в 25 работах оценивался эффект rTMS на двигательную активность при БП, восемь работ изучали влияние rTMS на депрессию, а три перекрестных испытания сравнивали эффективность rTMS с приемом пероральных антидепрессантов. Этот метаанализ показал, что rTMS обладает значительным терапевтическим эффектом на выраженность депрессии при БП. В работе был подтвержден выраженный долгосрочный лечебный эффект rTMS, тогда как значимых краткосрочных терапевтических эффектов rTMS в этой группе пациентов обнаружено не было. Кроме этого, метаанализ подгрупп показал, что высокочастотная rTMS продемонстрировала значительную эффективность, тогда как применение низкочастотной rTMS оказалось неэффективным. Эффективность rTMS и флуоксетина при лечении депрессии, ассоциированной с БП, была сопоставимой, что согласуется с данными предыдущих исследований и метаанализов [42].

Оценка безопасности TMS при БП была проведена в систематическом обзоре доступной литературы [43]. Исследование с участием 2228 пациентов показало, что rTMS не имеет значимого риска нежелательных явлений в популяции пациентов с БП. Основываясь на обзоре, авторы предполагают, что пациенты с БП могут иметь риски, аналогичные рискам, обнаруженным в общей популяции, а также что эти риски могут обладать накопительным эффектом и увеличиваться в течение нескольких сеансов. Авторы рекомендуют назначать rTMS в соответствии с рекомендациями по безопасности [36, 44].

Таким образом, большинство опубликованных исследований обнаружило положительное влияние высокочастотной префронтальной rTMS на настроение и симптомы депрессии. Из-за схожей локализации патогенеза различных проявлений БП стимуляция rTMS, направленная на DLPFC, может одновременно решать несколько проблем. Уже накоплены достаточно убедительные доказательства терапевтической обоснованности использования rTMS для облегчения депрессии, связанной с БП. Увеличение активности левой DLPFC в группе пациентов, прошедших процедуру rTMS, свидетельствует о нарушении баланса активности DLPFC при депрессии, ассоциированной с БП, аналогично первичной депрессии. При помощи методов визуализации головного мозга у пациентов с депрессией выявляются аномалии в префронтальной коре, поясной извилине, орбитофронтальной коре или более глубо-

ких лимбических областях, таких как миндалина, островок и гиппокамп, которые зачастую обратимы и регрессируют после клинического выздоровления [27]. Эти данные могут служить основой для дальнейших исследований и внедрения новых локализаций стимуляции. Несмотря на то что для лечения депрессии при БП единственной доказанной и одобренной областью стимуляции является DLPFC, новые протоколы стимуляции привлекают все большее внимание исследователей.

Терапевтический потенциал стимуляции тета-вспышками (TBS) при БП изучался лишь в нескольких работах. Так, например, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном D. Benninger и соавт. [45], изучались эффективность и безопасность прерывистой TBS (iTBS) на области M1 и DLPFC с двух сторон. Протокол стимуляции включал проведение восьми сеансов iTBS в течение 2 нед (по четыре сеанса в неделю). Двадцать шесть пациентов были рандомизированы в две группы по 13 человек. iTBS области DLPFC способствовала снижению баллов депрессии при оценке сразу после завершения курса стимуляции. Однако уже через 1 мес уровень депрессии вернулся к первоначальным значениям. Кроме этого, некоторые пациенты отмечали побочные эффекты стимуляции. Девять пациентов, получавших iTBS, сообщили о периодической боли или дискомфорте в области стимуляции во время процедуры, преимущественно при стимуляции DLPFC, а у одного пациента наблюдался изолированный звон в левом ухе в течение нескольких минут.

Также появились первые данные об использовании глубокой TMS (dTMS) в этой группе пациентов. Для dTMS используются специальные Н-катушки, которые способны проникать на глубину до 4 см под поверхность черепа. F. Torges и соавт. [46] ретроспективно проанализировали когорту из 45 пациентов с БП, которым проводилась dTMS. Лечение dTMS способствовало значительному улучшению моторных и немоторных симптомов, а также показателям шкалы ежедневной активности, походки, осанки, равновесия, риска падения, скорости движения, вегетативных и депрессивных симптомов, что привело к увеличению количества «ON hours» в день на 42%. По мнению авторов, dTMS может стать эффективным дополнением для лечения симптомов БП.

Различные методы лечения могут и должны быть рассмотрены в качестве альтернативы или дополнения к медикаментозной терапии для получения максимального ответа на лечение в отношении немоторных симптомов БП, включая rTMS и другие нефармакологические методы лечения [47]. При этом следует учитывать возможные ограничения, такие как тяжесть возможных побочных эффектов, у пациентов старшей возрастной группы, к которой обычно принадлежат большая часть лиц, имеющих БП. При скрининге всех пациентов следует использовать стандартизированный опросник для исключения противопоказаний к лечению rTMS [44].

В большинстве рассмотренных здесь исследований применялась катушка типа «восьмерка» (f8c). Исторически для стимуляции мозга использовалась круглая катушка (Cс). Однако теперь известно, что f8c обеспечивает более избирательную стимуляцию конкретной области в пределах DLPFC. Учитывая, что DLPFC — это относительно большая область мозга, Cс может быть столь же эффективной и специфичной при проведении стимуляции всей области DLPFC. Верность этого пред-

положения необходимо выяснить в будущих исследованиях [3]. Оптимальная интенсивность стимуляции колеблется в пределах 80—120% индивидуального моторного порога. Однако при выборе подходящей интенсивности стимуляции следует учитывать степень возрастной атрофии головного мозга.

Заключение

Проблема депрессий у пациентов с БП, а также проблема специфических методов коррекции этого состояния у таких пациентов до сих пор остаются малоизученными. Пациенты с более тяжелой депрессией могут получить

больше пользы от лечения TMS (за исключением пациентов с депрессией и психотическими симптомами). С другой стороны, не все пациенты с БП реагируют на лечение, существуют пациенты, кому лечение, по всей видимости, приносит пользу независимо от метода. Чтобы оптимизировать TMS для эффективного терапевтического использования, необходимо лучше понять возможные нейробиологические и нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе клинического ответа и проводить дальнейшие исследования.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tysnes O, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. 2017;124(8):901-905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
2. Parkinson J. *An Essay on Shaking Palsy*. London: Sherwood, Neeley and Jones; 1817.
3. Randver R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex to alleviate depression and cognitive impairment associated with Parkinson's disease: A review and clinical implications. *Journal of the Neurological Sciences*. 2018;393:88-99. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.08.014>
4. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*. 2005;15(4):473-490. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.007>
5. de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1995;45(12):2143-2146. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.12.2143>
6. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006;5(6):525-535. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70471-9)
7. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2020;36(1):1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>
8. Sung VW, Nicholas AP. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *Neurologic Clinics*. 2013;31(3):S1-S16. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2013.04.013>
9. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: A comprehensive assessment is essential. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2005;5(4):275-283. <https://doi.org/10.1007/s11910-005-0072-6>
10. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2001;16(3):507-510. <https://doi.org/10.1002/mds.1099>
11. Simuni T, Sethi K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 2008;64(S2):65-80. <https://doi.org/10.1002/ana.21472>
12. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*. 2002;59(3):408-413. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.3.408>
13. Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2007;13(6):323-332. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.12.014>
14. Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, et al. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease: Nms and HRQ O L in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2011;26(3):399-406. <https://doi.org/10.1002/mds.23462>
15. Hwynn N, Haq IU, Malaty IA, et al. The Frequency of Nonmotor Symptoms among Advanced Parkinson Patients May Depend on Instrument Used for Assessment. *Parkinson's Disease*. 2011;2011:1-4. <https://doi.org/10.4061/2011/290195>
16. Gallagher DA, Schrag A. Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*. 2012;46(3):581-589. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.12.041>
17. Lemke MR, Fuchs G, Gemende I, et al. Depression and Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 2004;251(6):vi24-vi27. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-1606-6>
18. Truong DD, Bhidayasiri R, Wolters E. Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2008;266(1-2):216-228. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.08.015>
19. Schrag A, Taddei RN. Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology*. 2017;133:623-655. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.024>
20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. fifth*. United States: American Psychiatric Publishing; 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
21. Reijnders JSAM, Ehrt U, Weber WEJ, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2008;23(2):183-189. <https://doi.org/10.1002/mds.21803>
22. Liu B, Zhang Y, Zhang L, Li L. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmentative strategy for treatment-resistant depression, a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled study. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0342-4>
23. Fagioli A, Kupfer DJ. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biological Psychiatry*. 2003;53(8):640-648. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01670-0](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01670-0)
24. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychological Medicine*. 2013;43(3):471-481. <https://doi.org/10.1017/s0033291712001511>
25. George MS, Taylor JJ, Short EB. The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Current Opinion in Psychiatry*. 2013;26(1):13-18. <https://doi.org/10.1097/ycp.0b013e32835ab46d>
26. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(2):143. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3644>
27. Fitzgerald P, Fountain S, Daskalakis Z. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clinical Neurophysiology*. 2006;117(12):2584-2596. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.712>
28. Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biological Psychiatry*. 2000;48(8):830-843. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)01036-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01036-2)

29. Kamble N, Netravathi M, Pal PK. Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in movement disorders: a review. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2014;20(7):695-707. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.03.018>
30. Xie C, Chen J, Wang X, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of depression in Parkinson disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Neurological Sciences*. 2015;36(10):1751-1761. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2345-4>
31. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clinical Neurophysiology*. 2006;117(2):455-471. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.10.014>
32. Dragašević N, Potrebić A, Damjanović A, et al. Therapeutic efficacy of bilateral prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients with Parkinson's disease: an open study. *Movement Disorders*. 2002;17(3):528-532. <https://doi.org/10.1002/mds.10109>
33. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004;75(8):1171-1174. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.027060>
34. Epstein CM, Evatt ML, Funk A, et al. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*. 2007;118(10):2189-2194. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.07.010>
35. Pal E, Nagy F, Aschermann Z, et al. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Movement Disorders*. 2010;25(14):2311-2317. <https://doi.org/10.1002/mds.23270>
36. Lefaucheur J, Andre-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*. 2014;125(11):2150-2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
37. Brys M, Fox MD, Agarwal S, et al. Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease: a randomized trial. *Neurology*. 2016;87(18):1907-1915. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003279>
38. Lefaucheur J, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*. 2020;131(2):474-528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
39. Lesenskyj AM, Samples MP, Farmer JM, Maxwell CR. Treating refractory depression in Parkinson's disease: a meta-analysis of transcranial magnetic stimulation. *Translational Neurodegeneration*. 2018;7(1):1-6. <https://doi.org/10.1186/s40035-018-0113-0>
40. Hai-Jiao W, Ge T, Li-Na Z, et al. The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for Parkinson disease patients with depression. *International Journal of Neuroscience*. 2020;130(1):19-27. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1495632>
41. Shin H, Youn YC, Chung SJ, Sohn YH. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on major depressive disorder in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 2016;263(7):1442-1448. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8160-x>
42. Li S, Jiao R, Zhou X, Chen S. Motor recovery and antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson disease: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(18):e19642. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019642>
43. VonLoh M, Chen R, Kluger B. Safety of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: a review of the literature. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2013;19(6):573-585. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.01.007>
44. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*. 2009;120(12):2008-2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
45. Benninger DH, Berman BD, Houdayer E, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease. *Neurology*. 2011;76(7):601-609. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820ce6bb>
46. Torres F, Villalon E, Poblete P, et al. Retrospective Evaluation of Deep Transcranial Magnetic Stimulation as add-on Treatment for Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*. 2015;6:210. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00210>
47. Seppi K, Chaudhuri KR, Coelho M, et al. Update on treatments for non-motor symptoms of Parkinson's disease — an evidence-based medicine review. *Movement Disorders*. 2019;34(2):180-198. <https://doi.org/10.1002/mds.27602>

Поступила 14.03.2022

Received 14.03.2022

Принята к печати 15.03.2022

Accepted 15.03.2022